The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	アミノピリンおよびそのバルビタール誘導体との分子化合物の催奇性の解析
Author(s)	伊佐, 幸雄
Citation	大阪大学, 1981, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/33108
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【20】

氏名・(本籍)	伊佐幸雄（いさゆきお）
学位の種類	薬学博士
学位記番号	第 5442 号
学位授与の日付	昭和56年10月14日
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当
学位論文題目	**アミノピリンおよびそのバルビタール誘導体との分子化合物の催奇性の解析**
論文審査委員	(主査) 教授 青沼 繁
	(副査) 教授 近藤 雅臣　教授 鎌田 皎　教授 岩田平太郎

論文内容の要旨

緒論

アミノピリンとバルビタールよりなる分子化合物ピラビタールは，1939年第5改正日本薬局方の臨時改正の際収載され広く解熱鎮痛剤として使用されてきたが，1975年にピラビタールおよびその注射液が収載されている薬局方は日本薬局方のみであった。

ピラビタールは水に溶けにくく，注射薬として使用し難いため，ウレタンが強力な発がん性および催奇性を有することが，それぞれNettleship，Sinclairにより1943年と1950年に報告されているにもかかわらず，わが国では1950年より注射液の溶媒として用いられていた。

このウレタンを含むピラビタール系解熱鎮痛剤の注射液はICR/Jclマウスに対し，強い発がん性を示すと同時に，高率に奇形をも誘発した。この注射液の発がん性は，注射液に溶媒として使用されていたウレタンによることが野村により報告されている。

この注射液によって発生した奇形の殆んどは臍帯ヘルニアOmphalocele（内臓脱出症とも呼ばれる）であった。しかし臍帯ヘルニアはICR/Jclマウスでは極めて希れな奇形であり，今までウレタンにより誘発されたことがない。従ってこの注射液の主剤，即ちアミノピリン又はアミノピリンとバルビタールよりなる分子化合物ピラビタールによるものではないかと疑い，これらの物質によるマウスにおける胎仔毒性（胎仔死亡と奇形）を定量的に解析した。又，アミノピリンの催奇性の促進効果をバルビタールについて更に検討を加え，バルビタールの誘導体であるフェノバルビタール，シクロバルビタールについても，アミノピリンの催奇性への効果を試みた。

実験方法

実験動物：ICR/Jclマウス９～11週令（体重29～32g）の処女雌694匹を用いた。発情期の雌マウスを膣の外形からえらび，種雄と夕方交配し，翌朝膣栓を確認し，妊娠第１日とした。膣栓を確認した雌の約90％は妊娠し，５日目に着床し，20日目（19.9±0.7）に出産する。着床数の減少を防ぐため，種雄は週２回までしか交配に使用しなかった。

マウスは固形飼料CA-1（日本クレア，東京）と水道水で室温22～25°の動物室で飼育された。

妊娠マウスへの投与：ウレタンやX線による詳細な胎仔毒性実験より，マウスは妊婦第９，10および11日目に，胎仔死亡および奇形が誘発されやすいことが知られているので，ICR/Jclマウスの妊娠第９，10および11日目に１日１回計３回皮下注射した。皮下注射量はg・体重当り0.01mℓとした。妊娠第19日目にマウスを屠殺し，着床数，早期胎芽死（胎盤完成前の死亡），胎仔死亡（胎盤完成後即ち妊娠９日目以後の死亡）および奇形を観察した。奇形は主として，外表面の奇形および，内臓の奇形（心臓と大血管）を観察した。

本　論

第一章　ウレタンを含む解熱鎮痛剤の注射液の胎仔死亡と催奇形

GRELAN注の２μl/g体重をICR/Jcl妊娠マウスの妊娠第９，10および11日目に皮下注射し，第19日目に屠殺した結果，胎仔毒性（胎仔死亡と奇形）はFig.１に示すように，胎仔死亡は，マウス胎仔124匹中53匹（42.7％），奇形は同じく71匹中30匹（42.2％）に誘発され，対照群と比較して高度の有意差を認めた。

そこでGRELAN注に含まれているのと等量のピラビタール，アミノピリンおよびウレタンを混合した液，およびGRELAN注の成分からウレタンを除いてエタノールで作製した液を同様に投与したところ，奇形発生はFig.１の如くGRELAN注を投与した場合と有意の差は存在しなかった。しかもGRELAN注に含まれているのと等量のウレタンのみでは，胎仔死亡も奇形も誘発しなかった。この事はGRELAN注による胎仔死亡と奇形はウレタンによるものでなく，主剤であるピラビタール又はアミノピリンによることを示している。（Fig.１）。

誘発された奇形の大部分は臍帯ヘルニアであり，腸管および肝臓の臍帯の上端より脱出していた。他に口蓋裂，曲尾，その他指趾の方向異常，多指，合指も認められた。全例臍帯ヘルニアは子宮内で破裂した状態になっており腸管や肝臓が脱出していた。

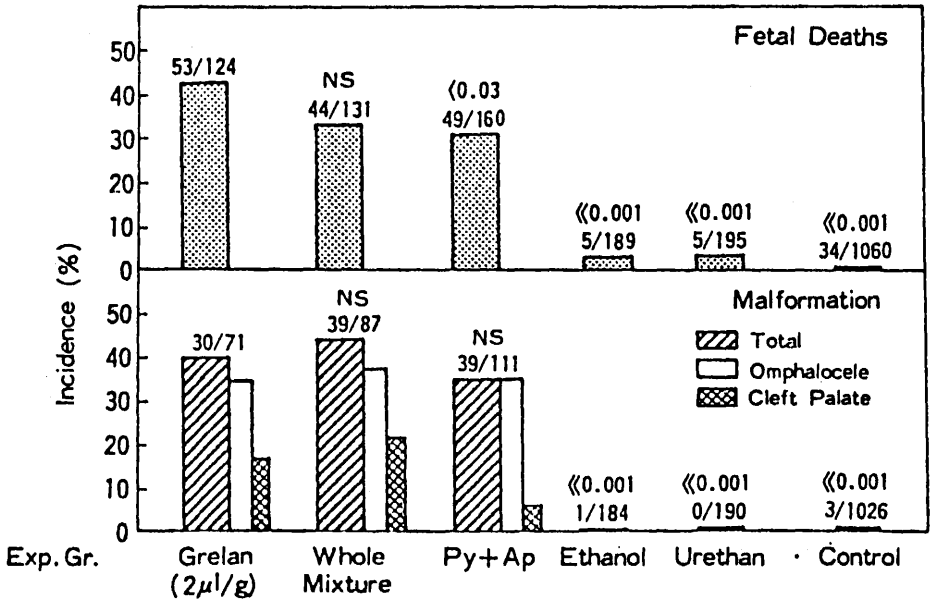
Fig.２に示したのは臍帯ヘルニアと口蓋裂を認めたマウス胎仔である。

第二章　ピラビタールおよびアミノピリンの胎仔死亡と催奇形の量効果

１．ピラビタールの胎仔死亡と催奇性

ピラビタールの0.1，0.15，0.2，0.3，0.35および0.5mg/g・体重を皮下注射し，胎仔死亡と奇形を観察した。ピラビタールの溶媒としてエタノールを用い，投与液は10％エタノール水溶液になるようにした。

胎仔死亡および奇形共0.2mg/g・体重以上投与した群に，有意に高率に誘発され明確な量効果を示した。奇形はほとんど臍帯ヘルニアで0.3mg/g・体重では，マウス胎仔182匹中40匹（22.0％）に臍帯



Component (mg/g)	Grelan (2μl/g)	Whole Mixture	Py+Ap	Ethanol	Urethan	Control
Pyrabital	0.2	0.2	0.2	—	—	—
Aminopyrine	0.1	0.1	0.1	—	—	—
Urethan	0.15	0.15	—	—	0.15	—
Ethanol	—	—	1 μl	1μl	—	—

Fig. 1. Fetal deaths and malformations induced by pyrabital, aminopyrine, and their mixture. Numbers show the incidence of fetal deaths (No.of dead fetuses per suvivors) and malformation (malformation bearing fetuses per living fetvses). χ^2-test with Yates' correction was applied versus Grelan-treated group. NS; not significant.

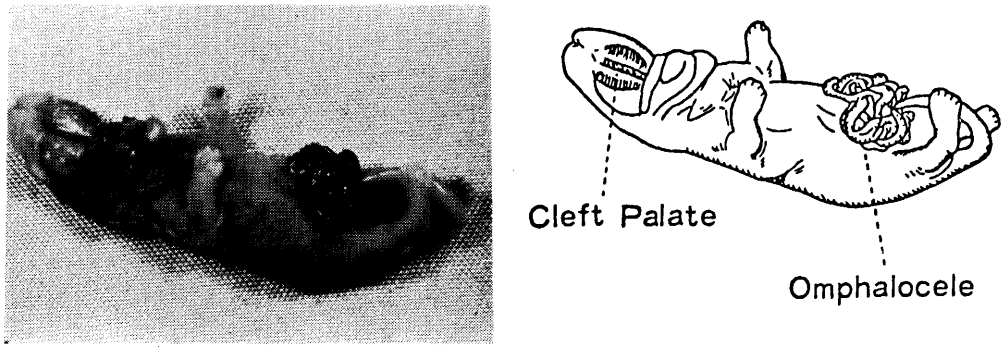


Fig. 2. Omphalocele and Cleft Palate

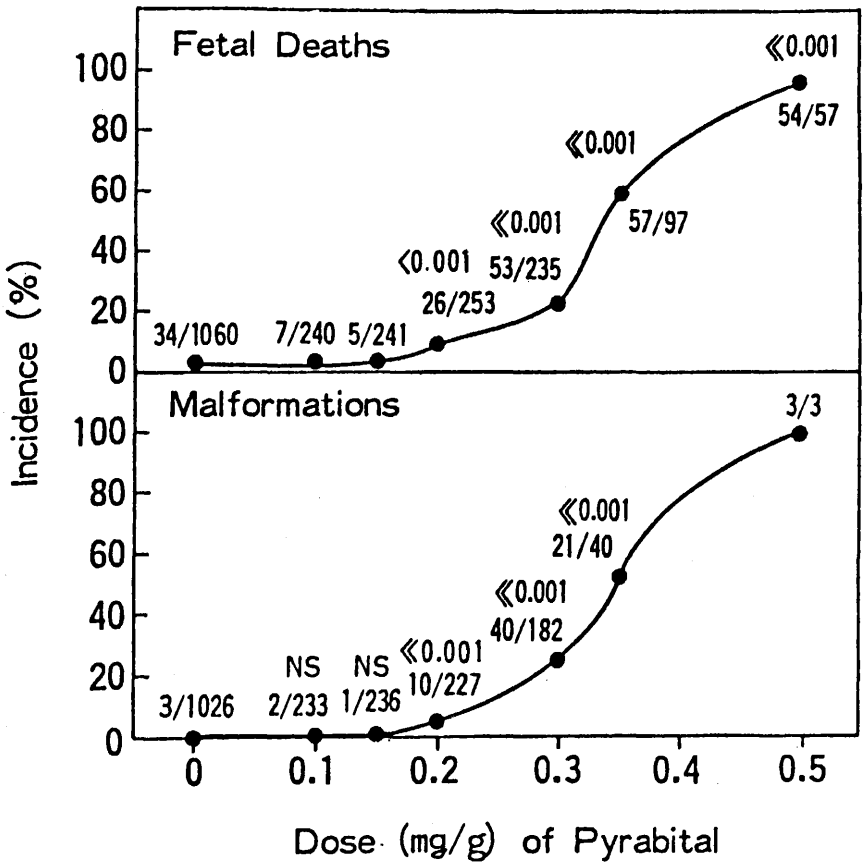


Fig. 3. Fetal deaths and malformtions induced by pyrabital. χ^2-test was applied with Yates' correction versus untreated controls. Details are given in the legends to Fig. 1.

ヘルニアを誘発した（Fig. 3）。

2．アミノピリンの胎仔死亡と催奇性

ピラビタール0.15，0.2，0.3および0.35mg/g・体重投与したとき，含有されているアミノピリン0.1，0.14，0.21および0.25mg/g・体重を同様に投与したところ，0.21又は0.25mg/g・体重投与した場合，奇形は対照群に比し，有意に誘発され，明確な量効果を示した。しかし相当量のピラビタールに比しはるかに頻度は低かった。誘発された奇形は大多数臍帯ヘルニアであり，口蓋裂，曲尾，合指も認められた（Fig. 4）。

3．バルビタールの胎仔死亡と催奇性

バルビタールをエタノールに溶解し，10%エタノール水溶液に0.9および1.8%になるように作製し，投与したところ，胎仔死亡と奇形は溶媒として用いた10%エタノール投与群および対照群に比し，有意差を認めなかった。

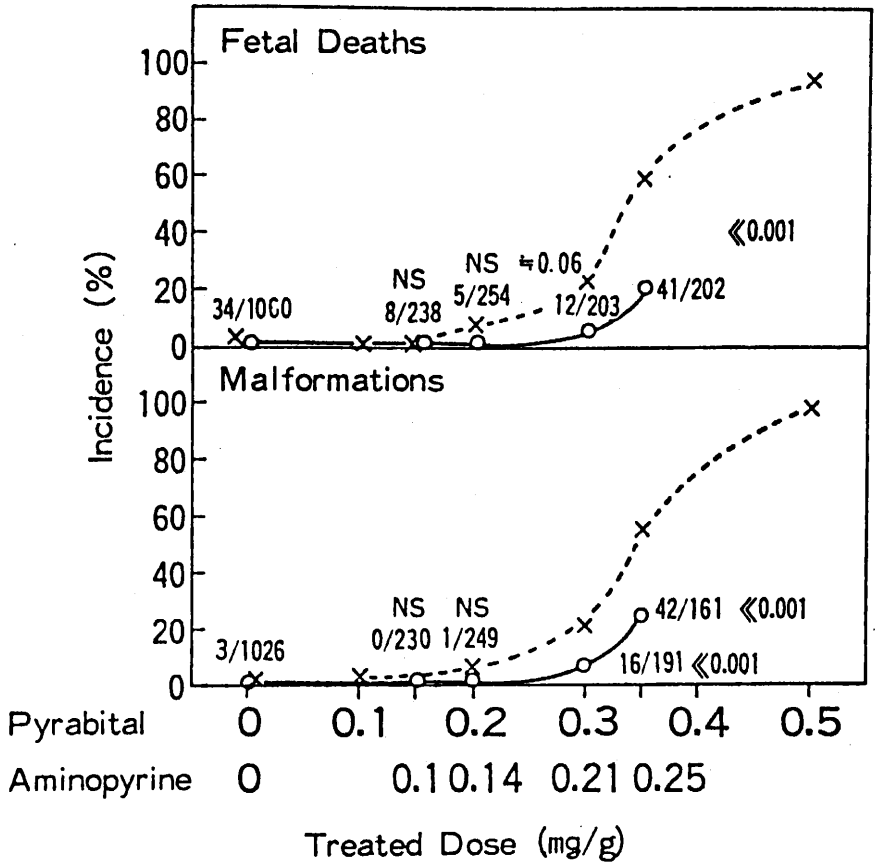


Fig. 4. Fetal deaths and malformations induced by aminopyrine. Details are given in the legends to Fig. 1.

第三章　アミノピリンとバルビタールとの併用による胎仔死亡と催奇形

ピラビタールはアミノピリン２分子とバルビタール１分子よりなる分子化合物である。

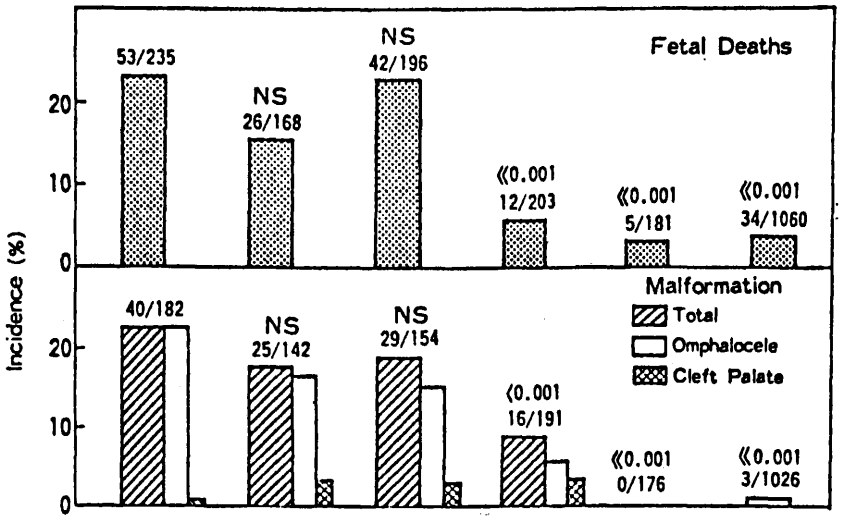
ピラビタールが等量のアミノピリンよりもはるかに強い催奇性を示すのは分子化合物によるものか，単にバルビタールとの共存によるものか調べてみた。ピラビタール0.3mg/g ・体重投与した場合，それに含まれる等量のアミノピリンとバルビタール即ちアミノピリン0.21mg/g ・体重とバルビタール0.09mg/g ・体重を混合し，注射した場合，およびアミノピリンとバルビタールの前記と同じ量を左右背部に別々に皮下注射した場合の胎仔毒性をFig. 5に示した。

以上３群の間には，胎仔死亡および奇形の頻度に有意差なく，バルビタールの同時投与によりアミノピリンの胎仔死亡，奇形発生は増強され，分子化合物である必要を認めなかった。

第四章　アミノピリンの胎仔死亡と催奇形に対するバルビタール，フェノバルビタールの促進効果

１．アミノピリンの胎仔死亡および催奇性に対するバルビタールの促進効果

アミノピリン0.21mg/g ・体重に，バルビタール0.09mg/g ・体重を１％ゲラチン水溶液に懸濁させ，左右背部に別々に投与すると，催奇性はマウス胎仔128匹中59匹（46.1％）を認め，アミノピリン，バルビタールの同量を10％エタノール水溶液にして投与した群の催奇性，マウス胎仔154中29匹（18.8



Exp. Gr.	Pyrabital (0.3mg/g)	Ap+Ba (Mixture)	Ap+Ba (Independ.)	Ap	Ba	Control
Component (mg/g)						
Aminopyrine	0.21	0.21	0.21	0.21	—	—
Barbital	0.09	0.09	0.09	—	0.09	—
Ethenol	1 μl	1 μl	1 μl	—	1 μl	

Fig. 5. Fetal deaths and malformations induced by aminopyrine, barbital and their mixture. χ^2-test was applied with Yates' correction versus pyrabital-treated groups.

%)，ピラビタール0.3mg/g ・体重を10%エタノール水溶液にして投与した群の催奇性，マウス胎仔182匹中40匹（22.0%）に比し，有意に高率に奇形を誘発した。しかし，アミノピリン0.21mg/g 体重を1%ゲラチン水溶液として投与しても，胎仔死亡および催奇性は水溶液に比べ有意差はなかった（Fig. 6）。

2．アミノピリンの胎仔死亡および催奇形に関するシクロバルビタールの効果

アミノピリン0.21および0.25mg/g ・体重と，アミノピリンの1/2および等モルのシクロバルビタール0.11および0.25mg/g ・体重とを混合して投与したところ，バルビタールのような胎仔死亡および催奇性の促進効果は認めなかった。

3．バルビタール前処置によるアミノピリン誘発の胎仔死亡および催奇形の促進効果

薬物代謝酵素誘導剤であるバルビタールが酵素を誘導し，アミノピリンの胎仔死亡および催奇性に影響を与えた可能性を考え，バルビタールを前もって投与した後にアミノピリンを投与した（Fig. 7）。

即ちバルビタール0.09mg/g ・体重を前もって，妊娠第5．6および7日目に皮下注射した後に，アミノピリン0.21mg/g ・体重を妊娠第9，10および11日に投与した場合，催奇性はマウス胎仔183匹中53匹（29.0%）を認め，アミノピリン0.21mg/g ・体重単独の191匹中16匹（8.4%）より有意に高率

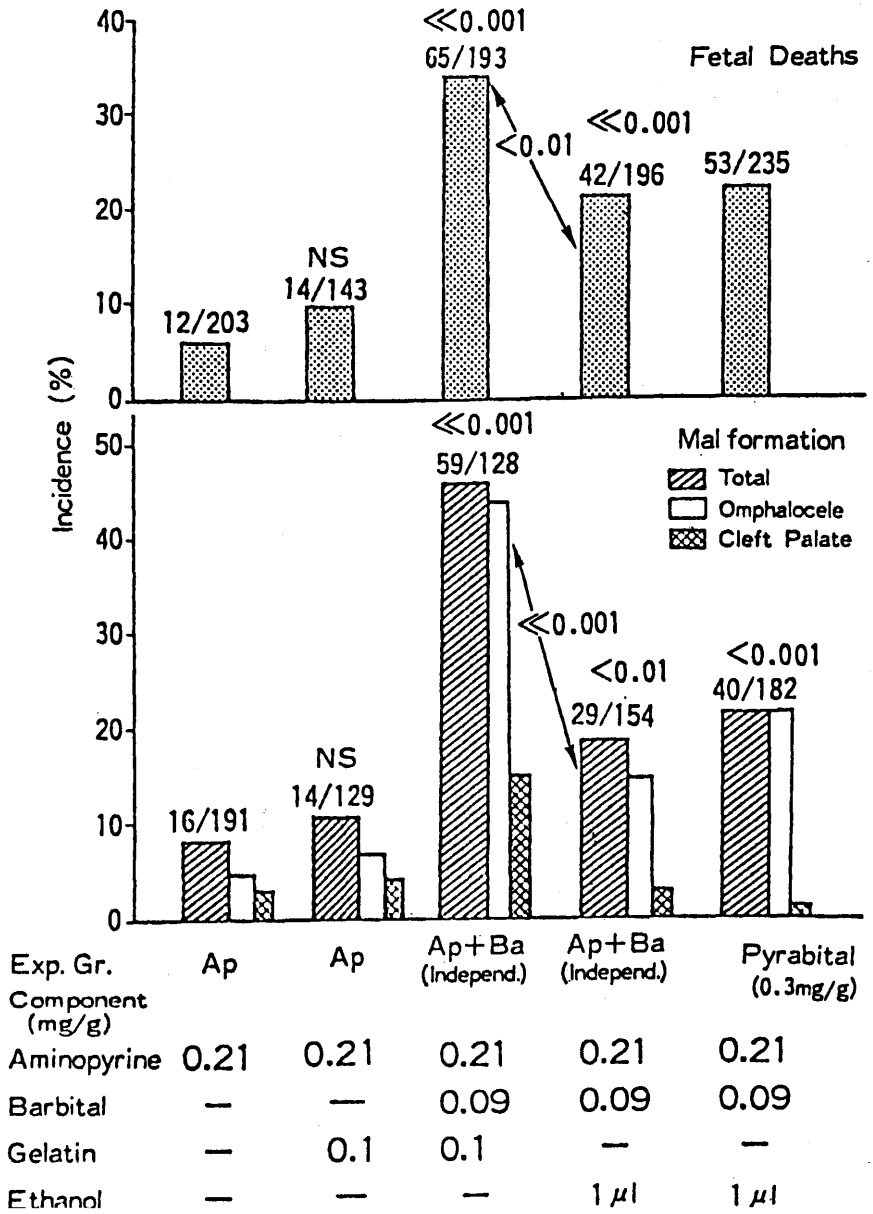
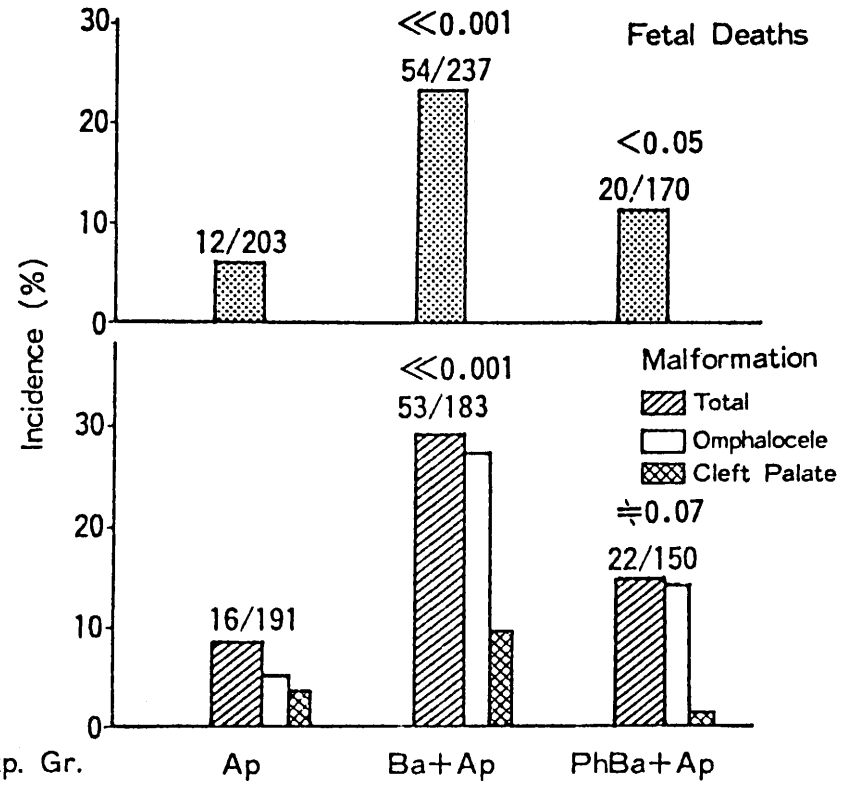


Fig. 6. Enhancement effects of barbital on toxicities of aminopyrine in mouse embryo. χ^2-test was applied versus aminopyrine alone group.

に誘発された。

4．フェノバルビタール前処置によるアミノピリン誘発の胎仔死亡および催奇形の促進効果

前項と同じ考えをもって，フェノバルビタール0.04mg/g・体重を妊娠マウスの妊娠第4．5．6．7および8日目に皮下注射した後に，アミノピリン0.21mg/g・体重を妊娠第9．10および11日目に投与した場合，胎仔150匹中22匹（14.6%）に奇形が誘発され，バルビタールより弱いながら促進効果を示した（Fig. 7）。



Component (mg/g)			
Barbital On Days 5～7	—	0.09	—
Phenobarbital On Days 4～8	—	—	0.04
Aminopyrine On Days 9～11	0.21	0.21	0.21

Fig. 7. Enhancement effects of barbital, phenobärbital, on texicies of aminopyrine in mouse embryo. χ^2-test was applied versus aminopyrine alone group.

薬物代謝酵素誘導剤であるバルビタール，フェノバルビタールを前もって投与して発生したアミノピリンの奇形の多くは臍帯ヘルニアであり，口蓋裂，曲尾，多指，指趾の方向異常も認められた。尚バルビタール0.09mg/g ・体重，フェノバルビタール0.04mg/g ・体重を前記のように妊娠マウスに前もって投与しても奇形は136匹中0匹（0％），151匹中2匹（1.3％）と，それぞれ対照群1026匹中3匹（0.4％）と比し有意には誘発されなかった。

第五章　フェノバルビタール前処置によるX線誘発胎仔死亡および催奇形への影響

フェノバルビタール0.04mg/g ・体重を前もって妊娠第4．5，6，7および8日目に皮下注射した後に，X線照射を妊娠第10日目に180R全身照射した場合，マウス胎仔79匹中46匹（58.2％）に奇形が誘発され前もつてフェノバルビタールを投与しなかった群のマウス胎仔77匹中47匹（61.0％）に比し，

有意の差を認めなかった。

結　論

1．ウレタンを含む注射液（GRELAN注）をICR/Jclマウスに妊娠第9，10および11日目に1日1回回計3回皮下注射し，胎仔死亡および催奇性を調べた結果，臍帯ヘルニアおよび口蓋裂を高頻度に誘発した。他に曲尾，腹壁破裂，多指，合指，指趾の方向異常も認められた。しかしこれはウレタンによるものではなく，主剤のピラビタールおよびアミノピリンによるものであった。

2．ピラビタールおよびアミノピリンは高率に胎仔死亡および奇形を誘発し，明確な量効果が存在したが，ピラビタールの方が相当量のアミノピリン単独よりも，はるかに強く胎仔死亡と奇形を誘発した。今までこれらの物質による催奇性の報告はない。

3．ピラビタールに含まれる等量のバルビタールとアミノピリンを別々に投与しても，胎仔死亡および奇形は同じように高率に誘発されることから，ピラビタールに強い催奇性および胎仔死亡は分子化合物によるものではなく，バルビタールによるアミノピリンの胎仔死亡および催奇性の促進効果によるものと考える。

4．アミノピリンの催奇性はバルビタールにより促進されるが，バルビタールを10%エタノール水溶液としても時に投与するよりも，1%ゲラチン水溶液に懸濁させて，同時に投与する方が促進効果は著しかった。しかしシクロバルビタールはアミノピリンの催奇性を促進しなかった。

5．アミノピリンの催奇性はバルビタールを前もって投与した後にアミノピリン投与することにより促進された。フェノバルビタールでも同様の結果が得られた。X線照射による奇形はフェノバルビタール前処置により促進されないことから，バルビタールおよびフェノバルビタールはアミノピリンを胎仔死亡および奇形を増す酵素を誘導したものと考えられる。

論文の審査結果の要旨

グレラン（ピラビタールおよびアミノピリンとウレタン）の注射液は臍帯ヘルニアおよび口蓋裂を高頻度に誘発する。

この催奇性の原因は主剤にあり，ウレタンによるものでないことがわかった。

そこでピラビタールに含まれる催奇性の問題を追求しあわせてバルビタール・シクロバルビタール・アミノピリンなどの各種薬物の相互作用などにつき，くわしく論じた。よって学位論文に値するものと認めた。